

# المجلة العالمية للطب النفسي

الناطقة باسم الجمعية العالمية للطب النفسي

يونيو ٢٠١٤



المجلد الثالث عشر - العدد الثاني

## محتويات العدد

- المقالة الافتتاحية**
- ٤ العلوم العصبية الاجتماعية كعلوم أساسية مثالية للطب النفسي  
M. MAJ
- خطة عمل منظمة الصحة العالمية**
- خطة عمل منظمة الصحة العالمية الخاصة بالصحة النفسية  
للأعوام من ٢٠١٣ إلى ٢٠٢٠: ماذا يستطيع أن يقوم به  
الأطباء النفسيون لتسهيل تطبيقها؟  
S. SAXENA, M. FUNK, D. CHISHOLM
- مقالات خاصة**
- ٩ إلقاء نظرة طويلة: إطار العمل الناشئ لعلوم الطب النفسي الانتقالي  
K.W.M. FULFORD, L. BORTOLOTTI, M. BROOME
- ١٦ اتجاه جديد في تقييم نتائج مداخلات الصحة النفسية  
G. THORNICROFT, M. SLADE
- وجهات نظر**
- ٢٣ اضطرابات السيطرة على الانفعالات و«الإدمان السلوكي»  
في الـ ICD-11  
J.E. GRANT, M. ATMACA, N.A. FINEBERG,  
L.F. FONTENELLE, H. MATSUNAGA ET AL
- ٢٦ اضطراب السلوك الانتحاري ككيان تشخيصي في نظام  
تقسيمات الـ DSM-5: الإجابات تتفوق على السلبات  
M.A. OQUENDO, E. BACA-GARCIA
- منتدى علم الأعصاب الاجتماعي وإسهاماته  
المرتقبة في مجال الطب النفسي**
- ٢٩ العلوم العصبية الاجتماعية وإسهاماتها المرتقبة في الطب النفسي  
J.T. CACIOPPO, S. CACIOPPO, S. DULAWA,  
A.A. PALMER
- تعليقات**
- ٣٨ العلوم العصبية الاجتماعية: الوصول لنهاية الفكرة المضللة والمدمرة  
بين «الاجتماعية» مقابل البيولوجية في الطب النفسي  
N. CRADDOCK
- هل ستتحسن العلاجات الطب نفسية من الدراسات التصاعدية  
(Bottom-up) أم الانحدارية (Top-down) للعلوم  
العصبية الوجدانية؟  
J. PANKSEPP
- ٤١ العلوم العصبية الاجتماعية وتقنيات الخطر للاضطرابات النفسية  
A. MEYER-LINDENBERG
- ٤٢ نشاط المخ الحقيقي والإدراك الزمني في حالة الفصام  
G. NORTHOFF
- ٤٤ العلوم العصبية الاجتماعية في الطب النفسي: المسار  
لاكتشاف عوامل الخطر البيولوجية العصبية والصمود  
C. PANTELIS, C.F. BARTHOLOMEUSZ
- ٤٥ العلوم العصبية الاجتماعية في الطب النفسي: العلاقة الواضحة  
R. KAHN
- ٤٦ الربط بين الطب النفسي وطب الأمراض العصبية  
من خلال العلوم العصبية الاجتماعية  
A. IBÁÑEZ, R.O. KULJIŠ, D. MATA LLANA, F. MANES
- ٤٨ الشعور بالوحدة والعلوم العصبية الاجتماعية  
D.W. RUSSELL
- ٤٩ الطب النفسي والعلوم العصبية الاجتماعية الغذائية  
J.K. KIECOLT-GLASER, L.M. JAREMKA, S. HUGHES
- تقارير بحثية**
- ٥١ عوامل الخطر في الوفيات الناتجة عن الانتحار وجميع  
الأسباب في حالات الاضطرابات النفسية: استطلاع تلوي  
E. CHESNEY, G.M. GOODWIN, S. FAZEL
- ٥٩ فاعلية البرامج التي تعمل على تقليل وصمة الاضطرابات  
النفسية. تحاليل تلوية للتجارب العشوائية المرجعية  
K.M. GRIFFITHS, B. CARRON-ARTHUR, A. PARSONS,  
R. REID
- ٧٤ منبئات لمرض السكري-٢ في عينة قومية ممثلة من  
البالغين المصابين بالذهان  
D.L. FOLEY, A. MACKINNON, V.A. MORGAN,  
G.F. WATTS, J.J. MCGRATH ET AL
- ٨٢ العوارض الذهانية للتنبؤ بالمسار الطبيعي للفكر  
الانتحاري: دراسة استباقية سويدية  
I. KELLEHER, M. CEDERLÖF, P. LICHTENSTEIN
- وجهات نظر**
- ٨٧ علامات الانتهاج في حالات الفصام: الترابط مقابل الأسباب  
P. MANU, C.U. CORRELL, M. WAMPERS,  
A.J. MITCHELL, M. PROBST ET AL
- ٩١ التدابير العلاجية الخاصة بالسمنة في عيادات الأطباء النفسيين  
L. CHWASTIAK, C. TEK
- رد المنتدى**
- ٩٤ إطار عمل المحكات التشخيصية في مجال البحوث: (RD0C)  
تعليقات مكملة  
B.N. CUTHBERT AND THE NIMH RDOC WORKGROUP
- رسائل الى المحرر**
- ١٠٣ أخبار الجمعية العالمية للطب النفسي

## علامات الالتهاب في حالات الفصام: الترابط مقابل الاسباب

PETER MANU<sup>1-3</sup>, CHRISTOPH U. CORRELL<sup>1-3</sup>, MARTIEN WAMPERS<sup>4</sup>, ALEX J. MITCHELL<sup>5,6</sup>, MICHEL PROBST<sup>4,7</sup>, DAVY VANCAMFORT<sup>4,7</sup>, MARC DE HERT<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Zucker Hillside Hospital, Glen Oaks, New York, NY, USA; <sup>2</sup>Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY, USA; <sup>3</sup>Hofstra North Shore – LIJ School of Medicine, Hempstead, NY, USA; <sup>4</sup>University Psychiatric Centre KU Leuven, Campus Kortenberg, Kortenberg, Belgium; <sup>5</sup>Department of Psycho-oncology, Leicestershire Partnership NHS Trust, Leicester, UK; <sup>6</sup>Department of Cancer and Molecular Medicine, University of Leicester, Leicester, UK; <sup>7</sup>KU Leuven Department of Rehabilitation Sciences, Leuven, Belgium

فيزيولوجية مرضية، وكذلك أيضاً التماسك بين الاكتشافات الوبائية والمعملية، وأخيراً سنقيّم نوعية الشذوذ الالتهابي.

## القوة والاتساق

لقد أشار استطلاع شامل قام على ٤٠ دراسة اختصت بالتغيرات التي يحدثها السيتوكين في حالات الفصام، أشار إلى اتفاق كبير تم بين الدارسين فيما يخص حجم الزيادة في مستويات الـ IL-6 ومستقبلات الـ IL-2 القابل للذوبان وأيضاً ألفا TNF في نوبات الذهان الأولى وحالات الانتكاس للمرضى الداخليين، هذا بالمقارنة مع الأصحاء (٣)، مثلاً أن حجم التأثير في حالات تعاطي المخدرات ومرضى النوبات الأولى ٨١،٠ ألفاً TNF و ١٠،٣ لمستقبلات IL-2 القابلة للذوبان و ١٠،٤٠ للـ IL-6، أما غيره من السيتوكين (بيتا IL-1 وعامل نمو محول بيتا ١٢-IL) فلهذه أحجام تأثير أقل.

## الفترات الزمنية

لم يتم تقييم مستويات السيتوكين وغيرها من العلامات الحيوية للالتهابات بصورة مطوّلة قبيل العلامات الاكلينيكية للفصام، وبالتالي ليس هناك دليلاً مباشراً على وجود نمط ظاهري مرضي يسبق المرض. لقد تم اقتراح وجود علاقة زمنية في القليل من الدراسات التي قامت على المقاييس، وقد أظهرت هذه مستويات شاذة بصورة كبيرة من الإنتيرفيون غاما (١٣) ومستقبلات الـ IL-2 القابل للذوبان (١٤،١٥) و IL-6 وزيادة ألفا TNF (15) لدى مرضى الفصام وأقاربهم، هذا بالمقارنة مع الأصحاء.

## التدرج البيولوجي

لم يتم شرح التدرج البيولوجي الذي يربط بين مستويات السيتوكين المولية للالتهاب وشدة الفصام. إن العلاقة بين سيتوكين IL-1 بيتا والـ IL-6 والـ IL-9 والبيتا TNF مع النتائج الإيجابية والسلبية لمقياس الاعراض الإيجابي والسلبي (PANSS) التي تم تعريفها في دراسة مستقطعة، أصبح بالأمر الهام بعد تصحيح العديد من المقارنات، ولم يوجد هناك علاقات مع مجموع مقياس الاعراض الفرعي السلبي (١٦). يبدو أن مسارات مستويات السيتوكين بعد العلاج تبدو مختلفة في النوبات الأولى من الذهان، هذا بالمقارنة مع حالات انتكاس الفصام (١٧). لقد أظهرت بيانات من تحليل تلوي أن مستويات البعض من السيتوكين (IL-1، IL-6، بيتا وتحويل عامل نمو بيتا) تعود إلى طبيعتها بعد

إن الالتهاب هو رد فعل معقد للجسم لازد في الانسجة، مثل حدوث إصابة ما أو جرح جسدي (١). إن الدور الأساسي للالتهاب هو أن يقوم وبسرعة بإبعاد الكائن الذي يسبب مرضاً وذلك بأن يبدأ عملية استجابة مناعية تكيفية عن طريق إثارة مستضد T المحدد وليمفاويات B وناقل المناعة المنظم والذي هو السيتوكين 1 المولي للالتهاب. إن السيتوكين مُقسّم إلى نوعين، وهما النوع المولي للالتهاب بصورة أساسية والنوع المضاد للالتهاب بصورة أساسية أيضاً (٢). ويُفرز السيتوكين المولي للالتهاب، مثل الأنترلوكين ٦ (IL-6) وعامل ألفا لنخر الأورام (TNF-alpha) عن طريق الوحيدات ٢ والبلعم ٣ وهو أيضاً يعمل على تنشيط مكونات خلوية أخرى للردود الالتهابية. ويعمل السيتوكين المضاد للالتهاب، مثل الإنترلوكين ٤ (IL-4) على خفض تنظيم الرد المناعي الالتهابي.

لقد تلقى دور العملية الالتهابية في حالات الفصام الكثير والكثير من الاهتمام، وتمثل التقنيات التي تقف وراء السيتوكين محور عدد من الافتراضات التي ظهرت على مر العقدين السابقين (٢-٤). يدعي الافتراض الخاص ببلعم الخلايا للمفاوية الثائية أن البلعم الذي تم تنشيطه بصورة مزمنة ينتج سيتوكين مثل أنترلوكين ١ (IL-1) وأنترلوكين ٢ (IL-2) وعوامل نخر الأورام وأنترفيرون ألفا وأنترفيرون جاما (٥). لقد عملت الفرضية التي تقول بوجود مساعد T على تعزيز فكرة الابتعاد بعيداً عن وظيفة الخلايا المناعية السامة والتوجه ناحية التفاعلات الخلوية المناعية (٦). أما الاقتراح الذي يتعلق بالديقات فيقول أن السيتوكين المولي للالتهاب والجذور تُفرز من تنشيط ديبقات الجهاز العصبي المركزي، مما يتسبب في تخليق غير طبيعي للانسجة العصبية وأيضاً تدهور عصبي وشذوذ في المادة البيضاء التي يُعرف أنها تلعب دوراً هاماً في داء الفصام (٧). لقد طُرِح أيضاً أمر حدوث تقارب بين التغيرات الالتهابية العصبية ومستقبلات الدوبامين والغلوتامات وتم مخاطبة التجارب الاكلينيكية مع وسائل العلاج الحيوية التي تم تطويرها بهدف تقليل الالتهاب (٨، ٩) وأيضاً اضطرابات المناعة الذاتية (١٠، ١١).

يُمكن دراسة مدى أهمية شذوذ السيتوكين والعلامات الأخرى للعجز المناعي التي تم تحديدها لدى مرضى الفصام، وذلك عن طريق المنظور الذي تقدمه المبادئ التوجيهية الخاصة ببرادفورد هيل (١٢)، والذي هو بمثابة نموذج مقبول على نطاق واسع لتحديد ما إذا كانت علاقة ما يُمكن أن تساهم في التسبب في ظاهرة مرضية. وبحسب إطار العمل هذا نحن نقوم هنا بتقييم مدى قوة هذه العلاقة وأتساقها في الدراسات التي قدمها العديد من الدارسين في مختلف العينات، وأيضاً فترتها الزمنية، وذلك عن طريق محاولة تحديد ما إذا كان الالتهاب قد تفوق على بدايات الفصام، ونقيّم أيضاً تدرجها البيولوجي، بمعنى أنه لا بد أن ترتبط مدى شدة الفصام بقدر عملية الالتهاب، وسنقيّم أيضاً مدى قبولها كتقنية

التدوي بالعقاقير المضادة للذهان، بينما أن مستويات السيتوكين الأخرى (TNF ألفا وال IL-2 القابل للذوبان وال IL-12) تبقى مرتفعة حتى بعد مكافحة أعراض الاستنزاف الشديدة (٣). لقد تم تفسير هذه المتغيرات لتؤكد أن مستويات السيتوكين المختلفة قد تكون إما أنها سمة أو علامات تتبع حالة ما (٣)، ولم يتم إثبات أنه لدى هذا النظام أمراً يخص الفصام، بل أن له الكثير الذي يخص مظاهر الذهان (١٨).

لقد فشلت أيضاً الدراسات المطولة التي قامت على الأجسام المضادة الذاتية في حالة الفصام، في إثبات وجود تدرج بيولوجي. لقد بلغت نسبة المرضى ذي عيارات إيجابية من الأجسام المضادة للكارديولين والتي تم قياسها في وقت استنزاف مرض شديد ومرة أخرى بعد التحسن من بعد تعاطي عقاقير مضادة للذهان، 19.3% بالقابل مع 23.8% ( $p=0.62$ ) لل IgG و 15.8% بالمقابل مع 26.2% ( $p=0.22$ ) لل IgM، وكانت العيارات مرتبطة بصورة سلبية بمجموع المقاييس الفرعية الإيجابية لل PANSS (19).

## القبول

يُمكن استنتاج هذه العلاقة المُحتملة من تجارب العقاقير المضادة للالتهاب كوسيلة علاج إضافية في حالات الفصام. يقترح تحليل تلوي حديث قام على مثبتات أنزيمات الأكسدة الحلقية 2 والأسبيرين الذي يُقدم كوسيلة علاج إضافية مع العقاقير المضادة للذهان، ويشمل هذا التحليل ثمانية دراسات ( $N=774$  مريضاً)، وكان متوسط حجم التأثير للمقياس الفرعي الإيجابي لل PANSS  $-0.189$  وكان الحد الأقصى لل ٩٥٪ من فترات الثقة  $-0.005$ ، يقترح أن نتيجة التدخلات الخاصة بهذا النوع من الأعراض بالأمر الصغير (٨)، بالإضافة إلى ذلك، كان متوسط حجم التأثير لمجموع الأعراض السلبية والكلية ال PANSS بالأمر الغير هام.

لقد أكد تحليل تلوي انحداري قام على هذه البيانات وجود علاقة عكسية بين شدة الأعراض السلبية في التقديرات الأساسية وفعالية العلاج بالعقاقير المضادة للالتهاب الغير ستيرويدية، وهذا اكتشاف يقول بغياب التدرج البيولوجي ويُقلل من احتمالية وجود دور للالتهاب في تحديد مدى شدة الفصام، ومع ذلك، كانت أحجام تأثير مجموع نتائج ال PANSS أكبر في تجارب الأسبيرين وفي الدراسات التي قامت على الكثير من مرضى النوبات الأولى (٨).

لقد أكتشف تحليل بحثي حديث آخر أنه لدى الأستروجين والأستيتيل N سيستئين حجم تأثير يتراوح بين الصغير والمتوسط عند إضافته إلى العقاقير المضادة للذهان لمجموع أعراض ال PANSS (٩).

## التماسك

من الناحية الوبائية، لقد تم دراسة العلاقة بين الالتهاب والفصام فقط في الدنمارك، وذلك في دراسة وطنية شاملة للدولة بأسرها قامت على خطر الإصابة بالأمراض المناعية الذاتية لدى الأفراد ذي تاريخ مرضي أسري أو شخصي به فصام (٢٠).

لقد أشارت نسب معدلات الحدوث وجود علاقة بين الفصام والحالات النادرة نسبياً، مثل التهاب الكبد بالمناعة الذاتية ومتلازمة غيلان باريه والتصلب المتعدد والتشمع الصفراوي الأولي وفقر الدم الخبيث، وعلى

الناحية الأخرى كان حدوث الفصام بالأمر الأقل من المتوقع بين المرضى ذي حالات شائعة من المناعة الذاتية التي لا جدال فيها مثل آلام المفاصل الروماتويدي الإيجابي المصل وآلام العضلات الروماتزمي وآلام الفقار المقسّط والتهاب الدرقية الناجم عن المناعة الذاتية. لقد كانت معدلات نسب الحدوث لالتهاب المفاصل الروماتويدي الإيجابي المصل عند بدايات اضطرابات الذهان ٠.٧٥ وقد انخفضت إلى ٠.٦٠ بعد مرور خمسة سنوات.

لكن قد حدث أنه في ذات الدراسة أن بعض النتائج قد اختلفت مع وجود علاقة واضحة بين الالتهاب والفصام، مثلاً لقد تم الاكتشاف أن الفصام يتواجد بصورة أكثر لدى الأفراد الحاملين داء كروهن-٤، هذا بالمقارنة مع العامة من الناس، بينما أنه أقل تواجداً بين الأفراد الحاملين التهاب القولون التقرحي (٢٠).

## النوعية

ليس هناك دليلاً على نوعية ارتفاع نسب السيتوكين الموالي للالتهاب أو الأجسام المضادة الذاتية، فقد تم ملاحظة اكتشافات شبيهة في الاضطرابات النفسية الأخرى.

ترتبط المؤشرات الموائية للالتهاب بالاكتئاب، وذلك بقوة وبصورة مستمرة، مثلاً لقد كان حجم تأثير ال IL-6 في تحليل تلوي قام على ٢٥ دراسة قامت على مرضى يعانون من اكتئاب إكلينيكي وأيضاً البعض من الأصحاء، ٠.٧١، وتراوحت فترات الثقة ال ٩٥٪ من ٠.٤٦ إلى ٠.٩٧ (٢١). وقد ظلت هذه العلاقة بالأمر الهام حتى بعد التصحيح بحسب الاضطرابات الجسدية المرضية التي يُمكن أن ترتبط بخلل في المناعة، مثل السرطان، وأيضاً بعد التصحيح بحسب التدوي بالعقاقير المضادة للذهان والذي قد يعمل على تخفيض إفراز السيتوكين الموالي للالتهاب من الدبقيات النشطة (٢٢).

لقد أكد الاستطلاع التركيز العالي لل IL-6 وال TNF ألفا لدى مرضى الاكتئاب، هذا بالمقارنة مع الأصحاء، ولم يظهر أن حجم التأثير متأثر بنوع مقاييس ال ELISA المستخدم (٢٣).

لقد أكدت أيضاً معلومات حديثة أن التدوي بالعقاقير المضادة للالتهاب تعمل على تخفيض مستويات العلامات الحيوية للالتهاب (٢٤)، هناك أيضاً دليل - أتى من أربعة تجارب مُرقبة بغفال - يقول بأن التدوي بالعقاقير المضادة للالتهاب مثل السيليكوكسيب مثبتات انزيمات الأكسدة الحلقية ٢، يؤدي إلى متوسط انخفاض كبير في مقياس هاميلتون لتقييم الاكتئاب، ويؤدي أيضاً إلى تقليص كبير في المعدلات، أكثر من الغفال (٢٥).

وقد ظهر أن المستويات المرتفعة من السيتوكين الموالي للالتهاب يرتبط بشدة بالاكتئاب وأن مستويات ال IL-6 و TNF ألفا أعلى لدى مرضى الاكتئاب الذين يعانون من أفكار انتحار أو محاولات انتحار (٢٦). لكن في نماذج التحاليل التلوية ذات التأثيرات العشوائية والتأثيرات الثابتة، لا يرتبط التحسن في أعراض الاكتئاب بتغيير في مستويات المصل الخاص بـ TNF ألفا، وقد كان التدرج البيولوجي لل IL-6 صغيراً جداً (٢٧). وتقترح التحاليل التي قامت على المجموعات الفرعية - بعكس الفئات الأخرى من العقاقير المضادة للاكتئاب - أنه قد تعمل مثبتات امتصاص السيروتونين على خفض مستويات TNF ألفا وال IL-6، إلا أن هذا التأثير لم يؤثر على نسبة المرضى الذين يحققون ٥٠٪ من نسبة

وبصفة عامة يقترح الاستطلاع الخاص بالمعلومات المتاحة حالياً أنه لا يوجد ما يكفي من الدلائل التي تقول أن العلاقة المتكررة والقوية بين الفصام وزيادة العلامات الخاصة بالالتهاب لديها أهمية مرضية سببية. تحتاج الدراسات المستقبلية أن تبشر المرضى بداية من هؤلاء الذين يعانون من اعراض خفيفة للذهان وحتى هؤلاء الذين يعانون من فصام واضح وشديد، وأن تقيس مستويات السيتوكين الالتهابي لدى المرضى الذين ينتقلون إلى الذهان وأيضاً لدى هؤلاء الذين لا ينتقلون إلى الذهان. وحيث أنه من الممكن استهداف الالتهاب بالعديد من العوامل التي منها زيادة الوزن والسمنة والضغط النفسية، إلا أن كلا من الدراسات المستعرضة وتلك المطولة لمستويات السيتوكين الموالي للالتهاب في حالات الفصام، تحتاج إلى مراقبة هذه العوامل، وأيضاً لا بد أن تفحص هذه الدراسات إمكانية تأثير التغييرات الالتهابية الغير محددة على تعبيرات الذهان وغيره من الاضطرابات النفسية الشديدة. وإذا حدث أمر استهداف الالتهاب في الحالات المرضية النفسية هذا، على الأقل في مجموعات فرعية من المرضى أو في مراحل معينة من المرض، قد يؤدي الاكتشاف إلى نهج جديدة في العلاج.

### شكر خاص

لقد ساهم الكاتبان الأولان بصورة متساوية في هذا العمل.

### المراجع:

1. Spelling B, Edwards JE Jr. Type 1/Type 2 immunity in infectious diseases. Clin Infect Dis 2001;32:76-102.
2. Kirkpatrick B, Miller BJ. Inflammation and schizophrenia. Schizophr Bull 2013;39:1174-9.
3. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W et al. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. Biol Psychiatry 2011;70:663-71.
4. Miller BJ, Culpepper N, Rapaport MH et al. Prenatal inflammation and neuro-development in schizophrenia: a review of human studies. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2013;42: 92-100.
5. Smith RS, Maes M. The macrophage-T-lymphocyte theory of schizophrenia: additional evidence. Med Hypotheses 1995;45: 135-41.
6. Schwarz MJ, Muller N, Riedel M et al. The Th2-hypothesis of schizophrenia: a strategy to identify a subgroup of schizophrenia caused by immune mechanisms. Med Hypotheses 2001;56:483-6.
7. Busse S, Busse M, Schlitz K et al. Different distribution patterns of lymphocytes and microglia in the hippocampus of patients with residual versus paranoid schizophrenia: further evidence for disease course-related immune alterations? Brain Behav Immun 2012;26:1273-9.
8. Nitta M, Kishimoto T, Muller N et al. Adjunctive use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for schizophrenia: a meta-analytic investigation of randomized controlled trials. Schizophr Bull 2013;39:1230-41.
9. Sommer IE, van Westrhenen R, Begemann MJ et al. Efficacy of anti-inflammatory agents to improve symptoms in patients with schizophrenia: an update. Schizophr Bull 2014;40:181-91.
10. Keller WR, Kum LM, Wehring HJ et al. A review of antiinflammatory agents for symptoms of schizophrenia.

لقد ظل ترابط وقبول هذه الاكتشافات بالأمر الضعيف، مثلاً بالرغم من أنه لدى المرضى الذين يعانون من اكتئاب إكلينيكي نسبة عالية من تعبيرات شذوذ المناعة الذاتية، كما هو موضح في معايير الأجسام المضادة للشحميات الفسفورية، هناك نسب منخفضة من المرضى الإيجابيين، أكثر من في حالات الذئبة الحمامية المجموعية، والذي هو اضطراب مناعة ذاتية تقليدي (٢٨). قد يكون الفئة العمرية والنوع مؤشرات قوية لعيارات الأجسام المضادة الذاتية أكثر من نوع الاضطراب العاطفي والحالة العاطفية أو العلاج ذات التأثير النفسي (٢٩)، وعلى الناحية الأخرى، وبالعكس حالات الفصام، يمكن دراسة تطور السلوكيات الشبيهة بالاكتئاب في نماذج اختبارية، وقد ظهر أنها ترتبط باستجابة مناعية خلوية (٣٠). لقد تم أيضاً تحديد التغييرات التي يحدثها السيتوكين والشبيهة بتلك التغييرات التي تحدث في حالات الفصام، لدى مرضى الاضطراب الثنائي القطب، وقد وجد تحليل تلوي قام على ٣٠ دراسة زيادة عالية في الـ IL-6 والـ IL-2 القابل للذوبان و TNF الفا لدى مرضى ثنائي القطب، هذا بالمقارنة مع الأصحاء (٣١)؛ ففيمما يخص الـ IL-6 كان الاختلاف بصورة أولية بسبب التغييرات المناعية أثناء حالات الهوس الشديد، حيث كانت المستويات طبيعية لدى مرضى الاكتئاب الثنائي القطب ومرضى عسر المزاج. أما مستويات TNF الفا فكانت عالية لدى مرضى الهوس ومرضى الاكتئاب ولم يلاحظ الانحدار البيولوجي، أي الحالات الطبيعية أثناء فترات عسر المزاج.

### الخاتمة والملخص

لقد وجد تطبيق معايير برادفورد هيل للتمييز بين الروابط والمسببات، مع اعتبار زيادة إفراز السيتوكين الموالي للالتهاب في حالات الفصام، وجد دليلاً قوياً على القوة والاتساق، إلا أنه لم يتم توضيح التدرج البيولوجي بصورة مقنعة، وليس هناك دليلاً مباشراً على الفترات الزمنية. إن تحقيق معايير القبول والتماسك بالأمر البسيط، وذلك في أفضل التقدير. والأكثر أهمية من ذلك هو أن هذه العلاقة تفتقر إلى النوعية، وذلك لأنه تم ملاحظة وجود علاقات مشابهة وأقوى في حالات الاكتئاب الشديد والاضطرابات الثنائية القطب.

نحن نعتقد أنه لا بد أن يتغير النموذج التوضيحي من كونه تركيزاً قوياً على دور الالتهابات السببي في حالات الفصام إلى تحديد أن العجز المناعي الملحوظ قد يكون مرتبطاً بعوامل أخرى، مثل السمنة والضغط النفسية. لطالما كانت ترتبط مستودعات الدهون الحشوية (٣٢) وتضخم الخلايا الشحمية (٣٣) بنسبة عالية من الالتهابات، وقد لاحظنا أنه بينما أن الأنسجة الشحمية لدى الفرد النحيل قد تنتج على نحو تفضيلي أديبوكينز مضاد للالتهاب (يشمل أديبونيكتين و IL-10 و IL-4 و IL-13)، ترتبط السمنة بمستويات مرتفعة في السيتوكين الموالي للالتهاب (مثل TNF الفا واللبتين ومثبطات منشط البلازمينوجين والـ IL-6 والـ IL-1 بيتا) (٣٤) مقترنة بانخفاض في إفراز الأديبوكين المضاد للالتهاب (٣٥-٣٩)، بالإضافة إلى ذلك، قد تعمل الضغوط النفسية على تنشيط الرد الالتهابي في المخ (٤٠). يرتبط كلا من الضغوط الشديدة وتلك العسيرة بزيادة في السيتوكين الموالي للالتهاب، والذي يشمل IL-6 والبروتينات C التفاعلية (٤١) وأيضاً بانخفاض في مستويات السيتوكين المضاد للالتهاب (٤٢).



27. Hannestad J, DellaGioia N, Bloch M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:2452-9.
28. Maes M, Meltzer H, Jacobs J et al. Autoimmunity in depression: increased antiphospholipid autoantibodies. *Acta Psychiatr Scand* 1993;87:160-6.
29. Horning M, Amsterdam JD, Kamoun M et al. Autoantibody disturbances in affective disorders: a function of age and gender? *J Affect Disord* 1999;55:29-37.
30. Maes M. Depression is an inflammatory disease, but cell-mediated immune activation is the key component of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35:664-75.
31. Modabbernia A, Taslimi S, Brietzke E et al. Cytokine alterations in bipolar disorder: a meta-analysis of 30 studies. *Biol Psychiatry* 2013;74:15-25.
32. Matsuzawa Y. Therapy insight: adipocytokines in metabolic syndrome and related cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006;3:35-42.
33. Jernas M, Palming J, Sjöholm K et al. Separation of human adipocytes by size: hypertrophic fat cells display distinct gene expression. *FASEB J* 2006;20:1540-2.
34. Ouchi N, Kihara S, Arita Y et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000;102:1296-301.
35. Berg AH, Combs TP, Du X et al. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001;7:947-53.
36. Cai D, Yuan M, Frantz DF et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-Beta. *Nat Med* 2005;11:183-90.
37. Hanssens L, van Winkel R, Wampers M et al. A cross-sectional evaluation of adiponectin plasma levels in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res* 2008;106: 308-14.
38. Wampers M, Hanssens L, van Winkel R et al. Differential effects of olanzapine and risperidone on plasma adiponectin levels over time: results from a 3-month prospective open-label study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012;22:17-26.
39. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 2011;11:85-97.
40. Wager-Smith K, Markou A. Depression: a repair response to stress induced neuronal microdamage that can grade into a chronic neuroinflammatory condition? *Neurosci Biobehav Rev* 2011;35:742-64.
41. Brydon L, Walker C, Wawrzyniak A et al. Synergistic effects of psychological and immune stressors on inflammatory cytokine and sickness responses in humans. *Brain Behav Immun* 2004;18:458-67.
42. Deinzer R, Granrath N, Stuhl H et al. Acute stress effects on local IL-1beta responses to pathogens in a human in vivo model. *Brain Behav Immun* 2004;18:458-67.
- J Psychopharmacol 2013;27:337-42.
11. Girgis RR, Kumar SS, Brown AS. The cytokine model of schizophrenia: emerging therapeutic strategies. *Biol Psychiatry* 2014;75: 292-9.
12. Howick J, Glasziou P, Aronson JK. The evolution of evidence hierarchies: what can Bradford Hill's 'guidelines for causation' contribute? *J R Soc Med* 2009;102:186-94.
13. Arolt V, Weitzsch C, Wilke I et al. Production of interferon gamma in families with multiple occurrence of schizophrenia. *Psychiatry Res* 1997;66:145-52.
14. Gaughran F, O'Neill E, Sham P et al. Soluble interleukin-2 receptor levels in families of people with schizophrenia. *Schizophr Res* 2002;56:2235-9.
15. Martinez-Gras I, Garcia-Sanchez F, Guaza C et al. Altered immune function in unaffected first-degree biological relatives of schizophrenia patients. *Psychiatry Res* 2012;200:1022-5.
16. Dimitrov DH, Lee S, Yantis J et al. Differential correlations between inflammatory cytokines and psychopathology in veterans with schizophrenia: potential role for IL-17 pathway. *Schizophr Res* 2013;151:29-35.
17. Borovcanin M, Jovanovic I, Radosavljevic G et al. Antipsychotics can modulate the cytokine profile in schizophrenia: attenuation on the type-2 inflammatory response. *Schizophr Res* 2013;147:103-9.
18. Hope S, Ueland T, Steen NE et al. Interleukin 1 receptor antagonist and soluble tumor necrosis factor receptor 1 are associated with general severity and psychotic symptoms in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 2013;145:36-42.
19. Ezeoke A, Mellor A, Buckley P et al. A systematic, quantitative review of blood autoantibodies in schizophrenia. *Schizophr Res* 2013;150:245-51.
20. Benros ME, Pedersen MG, Rasmussen H et al. A nationwide study on the risk of autoimmune diseases in individuals with a personal or a family history of schizophrenia and related psychosis. *Am J Psychiatry* (in press).
21. Howren MD, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2009;71:171-86.
22. Leonard BE. Impact of inflammation on neurotransmitter changes in major depression: an insight into the action of antidepressants. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2014;48: 261-7.
23. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 2010;67:446-57.
24. Hiles SA, Baker AL, de Malmanche T et al. Interleukin-6, C-reactive protein and interleukin-10 after antidepressant treatment in people with depression: a meta-analysis. *Psychol Med* 2012;42:2015-26.
25. Na KS, Lee KJ, Lee JS et al. Efficacy of adjunctive celecoxib treatment for patients with major depressive disorder: a meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2014;48:79-85.
26. Serafini G, Pompili M, Elena-Serretti M et al. The role of inflammatory cytokines in suicidal behavior: a systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23:1672-86.